



ما هي
المثبطات؟

لا يشارك الاتحاد العالمي للهيموفيليا في ممارسة مهنة الطب ولا يوصي تحت أي ظرف من الظروف بمعالجة لأفراد معينين. ولا يقدم الاتحاد العالمي للهيموفيليا (WFH) أي إقرارات، صريحة كانت أو ضمنية، تقيد بأن جرعات الدواء أو توصيات العلاج الأخرى الواردة في هذا المنشور صحيحة. ولهذه الأسباب، يوصى بشدة أن يسعى الأفراد إلى الحصول على استشارة من طبيب استشاري و/أو الرجوع إلى التعليمات الإرشادية المطبوعة التي تقدمها الشركة المنتجة للدواء قبل استخدام أي من الأدوية المشار إليها في هذا المنشور. لا يوافق الاتحاد العالمي للهيموفيليا على منتجات العلاج أو الجهات المصنعة؛ ولا تعد أي إشارة إلى اسم منتج موافقة من قبل الاتحاد العالمي للهيموفيليا (WFH).

أصدره **الاتحاد العالمي للهيموفيليا (WFH) حقوق** الطبع والنشر © لعام 2022 محفوظة لصالح الاتحاد العالمي للهيموفيليا.

تشجع مؤسسة الاتحاد العالمي للهيموفيليا على ترجمة منشوراتها وإعادة توزيعها للأغراض التثقيفية من قبل المؤسسات غير الربحية المعنية باضطرابات الهيموفيليا/النزف.

للحصول على إذن بإعادة طباعة هذا المنشور أو إعادة توزيعه أو ترجمته، يُرجى الاتصال بقسم «الأبحاث والتثقيف».

هذا المنشور متاح بتنسيق ملف PDF على الموقع الإلكتروني للاتحاد العالمي للهيموفيليا: www.wfh.org

يمكن أيضًا طلب نسخ مطبوعة من الموقع الإلكتروني للاتحاد العالمي للهيموفيليا (WFH) أو من العنوان أدناه.

الهاتف: 875-7944 (514)
الفاكس: 875-8916 (514)
E-mail: wfh@wfh.org
www.wfh.org

الاتحاد العالمي للهيموفيليا
1425 René Lévesque Boulevard West
Suite 1200, Montréal
Québec H3G 1T7 CANADA

المحتويات

- 2 ما هي المثبطات؟
- 2 مَن الأشخاص المعرضون لخطر تكوّن المثبطات؟ ...
- 3 ما عوامل الخطر المحتملة لتكوّن المثبطات؟
- 4 ما علامات المثبطات وأعراضها؟
- 4 متى يجب أن يخضع الأشخاص المصابون بالهيموفيليا لفحص اكتشاف المثبطات؟
- 5 كيف يتم تشخيص المثبطات؟
- 6 كيف يتم علاج النزف لدى الأشخاص المصابين بالهيموفيليا الذين لديهم مثبطات؟
- 8 هل يمكننا التخلص من المثبطات؟

ما هي المثبطات؟

تعد المثبطات من المضاعفات الخطيرة التي قد تحدث عندما يكون لدى الأشخاص المصابين بالهيموفيليا (PWH) استجابة مناعية للعلاج بمركبات عوامل التخثر.

يدافع الجهاز المناعي عن الجسم عن طريق تكوين أجسام مضادة ضد المواد الغريبة التي يحتمل أن تكون ضارة. هذه هي الطريقة التي تتم حمايتها بها من الجراثيم والفيروسات ومصادر العدوى الأخرى. قد يتفاعل الجهاز المناعي لدى بعض الأشخاص المصابين بالهيموفيليا مع البروتينات الموجودة في مركبات العوامل كما لو كانت مواد غريبة ضارة. في وقت إصدار هذا المنشور (2022)، لا يوجد سبب واضح لحدوث ذلك. ويشكل الجسم، عندئذ، أجساماً مضادة ضد مركبات عوامل التخثر. تمنع هذه الأجسام المضادة، التي تسمى **المثبطات**، مركبات عوامل التخثر من وقف النزف عن طريق منع تكون الجلطات.

من الصعب السيطرة على النزف عند الأشخاص المصابين بالهيموفيليا ولديهم مثبطات مقارنةً بالأشخاص الذين ليس لديهم مثبطات. ترتبط مثبطات العامل الثامن (FVIII) والعامل التاسع (FIX) بزيادة عبء الأمراض، بما في ذلك زيادة خطر حدوث المضاعفات المرتبطة بالعضلات الهيكلية والألم والقيود البدنية وتحديات العلاج. قد يؤثر كل هذا في الأداء البدني والقدرة على ممارسة الأنشطة البدنية والحالة الصحية للأشخاص المصابين بالهيموفيليا.

من الأشخاص المعرضون لخطر تكوّن المثبطات؟

تتكوّن المثبطات غالباً في الأفراد المصابين بالهيموفيليا الشديدة أكثر من الأفراد المصابين بالهيموفيليا المتوسطة أو الخفيفة، وفي المصابين بالهيموفيليا أ (نقص العامل الثامن) أكثر من المصابين بالهيموفيليا ب (نقص العامل التاسع).

ما عوامل الخطر المحتملة لتكوّن المثبطات؟

يرتبط خطر تكوّن أحد المثبطات بحالات التعرض الأولية لمركبات عوامل التخثر، إذ تتكوّن معظم المثبطات خلال أول 75 حالة تعرض لمركبات عوامل التخثر، ويحدث أكبر خطر خلال أول 20 حالة تعرض. يتم تعريف التعرض على أنه فترة الـ 24 ساعة التي يتم خلالها إعطاء العامل الثامن (FVIII) أو العامل التاسع (FIX) من مركبات عوامل التخثر. يرتبط خطر تكوّن المثبطات بحالات التعرض الأولية لمركبات عوامل التخثر، لذلك فإن الأطفال الذين يبدوون العلاج بأحد مركبات عوامل التخثر في وقت مبكر من حياتهم قد يتكوّن لديهم مثبط في سن مبكرة. ومع ذلك، قد تتكوّن المثبطات أيضًا في وقت لاحق من الحياة لدى الأفراد الذين يبدوون العلاج بأحد مركبات عوامل التخثر كأشخاص بالغين، الأمر الذي يحدث غالبًا بسبب عدم التشخيص أو تأخره (هذا هو الحال عادةً في البلدان النامية).

تتكوّن المثبطات في 30% تقريبًا من الأشخاص المصابين بالهيموفيليا أ. وستتكوّن المثبطات عند الأشخاص المصابين بالهيموفيليا أ الخفيفة والمتوسطة بنسبة 5% - 10% من المرات، ويحدث ذلك غالبًا في سن أكبر بعد التعرض المكثف لأحد مركبات عوامل التخثر (على سبيل المثال بعد الخضوع لجراحة). في معظم الحالات، تكون هذه مثبطات منخفضة الاستجابة (انظر الجدول 1 للحصول على مزيد من المعلومات).

تتكوّن المثبطات في عدد أقل من الأفراد المصابين بالهيموفيليا ب (بنسبة 5% تقريبًا). ومع ذلك، يمكن أن تؤدي هذه المثبطات إلى مضاعفات خطيرة مثل تفاعلات الحساسية التي تهدد الحياة (الحساسية المفرطة) أو أمراض الكلى (المتلازمة الكلوية).

من المهم أن يتم علاج الأشخاص المصابين بالهيموفيليا أ وب في مركز علاج الهيموفيليا (HTC)، خاصة في أول 10-20 جلسة علاج بمركبات عوامل التخثر.

العوامل المحددة التي قد تزيد من خطر تكوّن المثبطات لدى الأفراد المصابين بالهيموفيليا أ هي:

- شدة الهيموفيليا.
- تاريخ المثبطات لدى الأسرة.
- بعض الأشكال الجينية للطفرة، مثل العيوب الشديدة في جين العامل.
- العرق.
- الكثافة العالية لمركز عامل التخثر.
- نوع مركز عامل التخثر (وإن كان هذا محل خلاف).

ما علامات المثبطات وأعراضها؟

تشمل علامات المثبطات وأعراضها ما يأتي:

- نزف لا يتم التحكم فيه بالجرعة المعتادة من مراكز عوامل التخثر.
- العلاج المعتاد الذي يبدو أقل فاعلية.

يجب تأكيد التشخيص القائم على علامات المثبطات وأعراضها من خلال الفحوصات المخبرية المتكررة. في بعض الأحيان، يتم اكتشاف المثبطات في أثناء أحد الفحوصات المخبرية الروتينية.

متى يجب أن يخضع الأشخاص المصابون بالهيموفيليا لفحص اكتشاف المثبطات؟

يجب أن يخضع الأشخاص المصابون بالهيموفيليا لفحص اكتشاف المثبطات:

- بعد بدء العلاج بمراكز عوامل التخثر، ثم كل عام.
- قبل بدء تلقي علاج وقائي بمراكز عوامل التخثر، ثم بانتظام بعد ذلك.
- بعد التعرض المكثف لأحد مراكز عوامل التخثر (أي خلال 4 أسابيع من التعرض اليومي لأكثر من 5 أيام).
- قبل الخضوع لجراحة أو الإجراءات الباضعة.
- إذا لم تعد مراكز عوامل التخثر توقف النزف أو كانت لا تعمل كما ينبغي لها.



بالنسبة إلى الأشخاص الذين تم تشخيصهم حديثاً بالهيموفيليا أو الهيموفيليا ب وبتلقون العلاج، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا (WFH) بإجراء فحص اكتشاف المثبطات بانتظام كل 6-12 شهراً على الأقل، ثم إجراؤه سنوياً.

التوصيتان 8.2.1 و8.2.5 من إرشادات الاتحاد العالمي للهيموفيليا (WFH) بشأن علاج الهيموفيليا والسيطرة عليه، الإصدار الثالث.

كيف يتم تشخيص المثبطات؟

غالبًا ما يُشبه في وجود المثبطات إذا لم تعد مراكز عوامل التخثر تفيد في السيطرة على النزف، ولكن يجب تأكيد وجودها عن طريق فحص الدم. يتم قياس المثبطات عن طريق فحص بيثيسدا أو فحص بيثيسدا المحسن بتعديل نايميخن. عند وجود المثبطات، يستغرق الدم وقتًا أطول للتجلط ولا يتخثر بشكل كامل.

تصنيف المثبطات

يتم قياس المثبطات بوحدات بيثيسدا (BU)، وتختلف من فرد إلى آخر، وقد تختلف أيضًا لدى الشخص نفسه بمرور الوقت. يتم تصنيف المثبطات على أنها «منخفضة الاستجابة» أو «عالية الاستجابة» وفقًا لمدى قوة تفاعل الجهاز المناعي للشخص مع مراكز عوامل التخثر.

المثبط منخفض الاستجابة هو مثبط أصغر من 5.0 وحدات بيثيسدا ولا يزيد بعد العلاج اللاحق بالعمل، في حين أن المثبط عالي الاستجابة هو مثبط أكبر من أو يساوي 5.0 وحدات بيثيسدا ولا يزيد بعد العلاج اللاحق بالعمل.

تميل المثبطات منخفضة الاستجابة إلى أن تكون عابرة، أي أنها تتحلل في غضون 6 أشهر من تلقاء نفسها دون علاج. في حين تكون المثبطات عالية الاستجابة مستمرة وتخضع **لاستجابة إدارية**. قد تحدث الاستجابة الإدكارية عندما يتوقف الأشخاص المصابون بالهيموفيليا ولديهم مثبطات عن تلقي مراكز عوامل التخثر، وينخفض مستوى المثبطات لديهم (إذ لا توجد مراكز عوامل تخثر للتفاعل معها). إذا تم فحصهم مرة أخرى (وهو ما زالوا لا يتلقون مراكز عوامل التخثر)، فلن يمكن اكتشاف المثبط لديهم؛ ولكن في المرة التالية التي يتعرضون فيها لمركبات عوامل التخثر (على سبيل المثال في أثناء الخضوع لجراحة)، ترتفع مستويات المثبطات لديهم مرة أخرى.

الجدول 1 تصنيف المثبطات

المثبطات عالية الاستجابة

- عيار المثبط يساوي 5 وحدات بيثيسدا أو أكثر مرة واحدة على الأقل
- تعمل المثبطات بشكل قوي ولفتره طويلة من الزمن (مستمرة).
- تعمل على معادلة العامل بسرعة.
- سيؤدي التعرض المتكرر للعامل إلى ظهور مثبطات جديدة بسرعة.
- قد تنخفض المستويات في حالة عدم التعرض لأحد مراكز عوامل التخثر، ولكنها ستزداد بعد 3-5 أيام من إعطاء مراكز عوامل التخثر.

المثبطات منخفضة الاستجابة

- لا يتجاوز المثبط 5 وحدات بيثيسدا أبدًا
- تعمل المثبطات بشكل ضعيف ولفتره قصيرة من الزمن (عابرة).
- تعمل على معادلة العامل ببطء.
- سيؤدي التعرض للعامل إلى ظهور مثبطات جديدة بشكل بطيء.

كيف يتم علاج النزف لدى الأشخاص المصابين بالهيموفيليا الذين لديهم مثبطات؟

يجب أن يتم علاج الشخص الذي لديه مثبطات في مركز علاج الهيموفيليا (HTC) ومن قبل خبراء متخصصين. توجد عدة طرق مختلفة لعلاج النزف عند الأشخاص المصابين بالهيموفيليا الذين لديهم مثبطات. سيراى فريق الرعاية الصحية ما يأتي عند التخطيط للعلاج:

- عيار المثبط (كمية المثبط الموجودة في الدم)
- الاستجابة السريرية لمنتجات العلاج
- تفاعلات الحقن السابقة
- موضع النزف وطبيعته وشدته
- المنتجات المتوفرة في البلد

بالنسبة إلى الأشخاص المصابين بالهيموفيليا ولديهم مثبطات ويصابون بنزف حاد، يجب أن يعتمد العلاج على ما إذا كان المثبط منخفض الاستجابة أم مرتفع الاستجابة (انظر الجدول 2).

يمكن إعطاء بدائل من دون عوامل، مثل إيميسيزوماب، كعلاج وقائي للأشخاص المصابين بالهيموفيليا ولديهم مثبطات. لا يمكن استخدام إيميسيزوماب كعلاج وقائي إلا مع الأشخاص المصابين بالهيموفيليا أ سواء أكان لديهم مثبطات أم لا. وهو لا يستخدم لعلاج نوبات النزف الحادة أو في أثناء الخضوع لجراحة. يجب أن يتلقى الأشخاص المصابون بالهيموفيليا ولديهم مثبطات ويصابون بنزف اختراقي في أثناء تناول إيميسيزوماب العامل الثامن (FVIII) أو عوامل تجاوز لعلاج النزف.



الهيموفيليا أ

الاستجابة المنخفضة

يُفضل العلاج باستعاضة العامل الثامن (FVIII) من مركبات عوامل التخثر في حالات النزف الحاد.

الاستجابة العالية

يجب استخدام العلاج بعامل التجاوز (العامل السابع VII النشط والمؤتلف (rFVIIa) أو مركب البروثرومبين المنشط المركز (aPCC) أو العامل الثامن الخنزيري (FVIII) لعلاج حالات النزف.

بالنسبة إلى الأشخاص المصابين بالهيموفيليا أ ولديهم مثبطات ويتلقون العلاج الوقائي إيميسيزوماب، يُفضل تلقي العامل السابع VII النشط والمؤتلف (rFVIIa) على مركب البروثرومبين المنشط المركز (aPCC) لعلاج النزف.

الهيموفيليا ب

الاستجابة المنخفضة

الاستجابة العالية أو الاستجابة المنخفضة مع تفاعلات الحساسية أو الحساسية المفرطة

الاستجابة العالية أو الاستجابة المنخفضة مع تفاعلات الحساسية أو الحساسية المفرطة

يمكن استخدام عامل التجاوز (العامل السابع VII النشط والمؤتلف (rFVIIa) للسيطرة على النزف

لا ينبغي استخدام مركب البروثرومبين المنشط المركز (aPCC) لأنه يحتوي على العامل التاسع النشط (FIX)، الذي يمكن أن يؤدي إلى حدوث تفاعل حساسية والحساسية المفرطة فضلاً عن خطر الإصابة بالتجلط.

aPCC: مركب البروثرومبين المنشط المركز؛ rFVIIa: العامل السابع VII النشط والمؤتلف.

هل يمكننا التخلص من المثبطات؟

يعد علاج المثبطات أحد أكبر التحديات في رعاية مرضى الهيموفيليا اليوم. يمكن التخلص من (القضاء على) المثبطات باستخدام تقنية تسمى تحفيز التحمل المناعي (ITI). ولكن هذا النوع من العلاج يتطلب خبرات طبية متخصصة، كما أنه مكلف ويستغرق وقتًا طويلاً.

يعد العلاج لتحفيز التحمل المناعي (ITI) خيارًا قد يعمل على التخلص من المثبطات. يتضمن تحفيز التحمل المناعي (ITI) إعطاء الأشخاص المصابين بالهيموفيليا ولديهم مثبطات جرعات منتظمة من مركزات عوامل التخثر بمرور الوقت (من عدة أشهر إلى سنوات). سيؤدي هذا التعرض المستمر لمركزات عوامل التخثر إلى استنفاد الأجسام المضادة التي ينتجها الجهاز المناعي، ويؤدي إلى توقف الجهاز المناعي عن إنتاج المثبطات (التنظيم بالتقليل). قد تؤدي الجرعات العالية من مركزات عوامل التخثر إلى إرهاق الجهاز المناعي بشكل أسرع، وقد تستغرق الجرعات المنخفضة وقتًا أطول.

يعد تحفيز التحمل المناعي (ITI) فعالاً في 70-80% من الأشخاص المصابين بالهيموفيليا أ الشديدة، ولكنه قد يكون أقل نجاحاً في الأشخاص المصابين بالهيموفيليا أ المتوسطة أو الخفيفة. وعلى الرغم من أن العلاج لتحفيز التحمل المناعي (ITI) مشابه عند الأشخاص المصابين بالهيموفيليا ب، فإن تجارب الحياة الواقعية محدودة ومعدل النجاح أقل.

إذا كان الأشخاص المصابون بالهيموفيليا ولديهم مثبطات لا يستجيبون لتحفيز التحمل المناعي (ITI)، فهناك علاجات أخرى، مثل عوامل التجاوز والعلاجات البديلة من دون عوامل، يمكن استخدامها للتغلب على المثبطات والمساعدة على منع النزف.

من المهم تضمين التثقيف والدعم النفسي والاجتماعي المستمر للأشخاص المصابين بالهيموفيليا

أفضل طريقة حالياً للتخلص من المثبطات هي العلاج لتحفيز التحمل المناعي (ITI).

مأخوذة من المبدأ 1.9 من إرشادات الاتحاد العالمي للهيموفيليا (WFH) بشأن علاج الهيموفيليا، الإصدار الثالث

ومقدمي الرعاية في علاج الأشخاص المصابين بالهيموفيليا ولديهم مثبطات. يجب أن يحافظ الأطباء والأشخاص المصابون بالهيموفيليا ومقدمو الرعاية وفريق مركز علاج الهيموفيليا (HTC) على وجود تواصل جيد من خلال خطة رعاية جيدة التنسيق. تعد المراقبة والتعرف السريع على المثبطات من العناصر المهمة في الوقاية من المثبطات وعلاجها. يعد علاج المثبطات والسيطرة عليها من العناصر الرئيسية في تقديم الرعاية الشاملة لمرضى الهيموفيليا.

المصدر: إرشادات الاتحاد العالمي للهيموفيليا (WFH) بشأن علاج الهيموفيليا، الإصدار الثالث (2020). للحصول على مزيد من المعلومات التفصيلية حول المثبطات، يُرجى الرجوع إلى الإرشادات الموجودة على موقع

<https://elearning.wfh.org/resource/treatment-guidelines/>

1425 René Lévesque Boulevard West
Suite 1200, Montréal
Québec H3G 1T7
CANADA

الهاتف: (514) 875-7944

الفاكس: (514) 875-8916

wfh@wfh.org

www.wfh.org

